

達珂凍晶注射劑 (Dacogen® Powder for Concentrate for Solution for Infusion)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Dacogen®	成分	Decitabine
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	50 mg/vial；凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	<p>(1) 適用於治療不適合進行標準誘導化學療法之新診斷出患有原發性或續發性急性骨髓性白血病成人病人(AML，依據世界衛生組織(WHO)分類)。須符合 Poor-or intermediate-risk Cytogenetics，且不適合用於 Acute Promyelocytic Leukemia (M3 Classification)。</p> <p>(2) 適用於治療骨髓化生不良症候群(MDS)成人病人，包括先前曾接受治療及未曾接受治療、所有 French-American-British 亞型之原發性與續發性 MDS (頑固性貧血、環形鐵粒幼細胞的頑固性貧血、頑固性貧血併有過量芽細胞、頑固性貧血併有過量芽細胞轉變型、以及慢性骨髓單核球性白血病)、以及國際預後評分系統分類為中度危險-1、中度危險-2 與高危險的病人。</p>		
建議健保給付之適應症內容	同上(2)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> <u>骨髓增生不良症候群高危險性病患^a：頑固性貧血併有過量芽細胞 (RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)。</u> <u>需經事前審查核准後使用，申請事前審查時必須確定病患無病情惡化至急性骨髓性白血病，即可繼續使用。</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>第一次申請 4 治療程。</u> <u>第二次開始每 3 療程申請一次。</u> 		

^a 依 WHO 分類系統，RAEB-T (骨髓芽細胞介於 21~30%)歸屬於急性骨髓性白血病(AML)，而 CMMoL 則歸屬為 myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms。

	3. 急性骨髓性白血病之定義：骨髓芽細胞（myeloblast）大於30%。
建議療程	<p>◇ 建議至少要治療 4 個週期；不過，要達到完全或部分療效反應可能需要 4 個療程以上的時間。</p> <p>◇ 一個治療週期中應連續 5 天，每天重複一次，每次以 1 小時的時間連續靜脈輸注一劑 20 毫克/米²；此治療週期應每 4 週重複進行一次。</p> <p>◇ 可預先給予患者施行標準止吐治療。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：在綜合考量臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、ATC 分類、相對療效實證資料後，本報告認為 azacitidine 可為合適參考品；藥品比較資料詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

值得注意的是，在澳洲 PBAC 針對 decitabine/cedazuridine 口服錠劑^b用於 MDS 所公告的評估報告中，認為依據廠商提交的 decitabine 靜脈注射製劑與 azacitidine 間接比較結果，無法穩健支持 decitabine 的相對療效與安全性不劣於 azacitidine。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

有關 decitabine 與 azacitidine 用於 MDS 病人之相對療效及安全性，本報告認為現有隨機對照試驗及間接比較研究未能就本案評估主題提供適切的比較結果，其中摘錄 Almasri 等人於民國 107 年發表的網絡統合分析研究結果於後做為參考。

此項網絡統合分析結果顯示 decitabine 與 azacitidine 在整體存活期、部分反應等療效指標，以及貧血、中性球低下等安全性指標皆未達統計上顯著差異，而有低度信心的證據（low-certainty evidence）顯示 azacitidine 相較於 decitabine 達到完全反應的可能性於統計上顯著較低。惟在解讀時需留意納入試驗之病人族群涵蓋部分低風險病人，以及其納入之 decitabine 相關試驗所採用的療程劑量（每 6 週為一療程，每療程第 1 至 3 天

^b Decitabine/cedazuridine 口服錠劑基於與 decitabine 靜脈注射製劑之生體相等性結果於澳洲取得上市許可。

中每 8 小時靜脈注射 decitabine 15 mg/m² 超過 3 小時)與我國許可劑量不同等研究限制。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：

(一) 主要醫療科技評估組織無相關經濟評估報告。

(二) 於 2 篇相關的經濟評估文獻中，第 1 篇研究顯示 decitabine 相較於最佳支持性治療，具有較長的無 AML 存活期及 QALY，其 ICER 值為 5,277 美元/QALY gained；第 2 篇研究顯示 decitabine 相較於 azacitidine 的成本較高、效益較低，不具成本效益。

六、財務衝擊：

(一) 建議者認為本品將取代目前健保已給付之 azacitidine 成分藥品、用於 MDS 高危險性病人的治療，建議者預估未來五年本品使用人數約第 1 年 60 人至第 5 年 120 人，本品年度藥費約第 1 年 0.55 億元至第 5 年 1.04 億元，對健保的財務影響約第 1 年節省 0.76 億元至第 5 年節省 1.43 億元。

(二) 本報告認為建議者參考癌症登記報告之病人數並未完全包含本次建議的目標族群(如 cMMOL)，且建議者於取代藥品部分，只考量 Vidaza[®]的藥價，並未考量另一品項 Andason[®]的使用情形，可能高估取代藥品的藥費。另外，根據 azacitidine 健保資料分析結果，本報告認為建議者設定的藥品年度使用量有高估之虞。

(三) 本報告根據健保資料庫分析結果，並校正相關藥品的年度使用量及藥費後，預估未來五年本品使用人數約第 1 年 140 人至第 5 年 280 人，本品年度藥費約為第 1 年 0.33 億元至第 5 年 0.68 億元，對健保的財務影響約第 1 年節省 0.45 億元至第 5 年節省 0.93 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 110 年 11 月藥品專家諮詢會議建議之給付規定及 111 年 1 月取代藥品之健保支付格調整更新財務影響推估，預估未來 5 年本品年度藥費約為第 1 年 0.33 億元至第 5 年 0.68 億元，對健保的財務影響約為第 1 年節省 0.42 億元至第 5 年節省 0.86 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品(參考品)之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Dacogen [®]	Vidaza [®] (以研發廠牌為例)
主成分/含量	Decitabine ; 50 mg/vial	Azacitidine ; 100 mg/vial

劑型/包裝	凍晶注射劑；玻璃小瓶裝	凍晶注射劑；玻璃小瓶裝
WHO/ATC 碼	L01BC08	L01BC07
主管機關許可適應症 (擷取MDS相關內容)	適用於治療骨髓化生不良症候群(MDS)成人病人,包括先前曾接受治療及未曾接受治療、所有French-American-British亞型之原發性與續發性MDS(頑固性貧血、環形鐵粒幼細胞的頑固性貧血、頑固性貧血併有過量芽細胞、頑固性貧血併有過量芽細胞轉變型、以及慢性骨髓單核球性白血病)、以及國際預後評分系統分類為中度危險-1、中度危險-2與高危險的病人。	治療骨髓增生不良症候群高危險性的病人(High Risk MDS):頑固性貧血併有過量芽細胞(RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞(RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)。
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 骨髓增生不良症候群高危險性病患:頑固性貧血併有過量芽細胞(RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞(RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)。 需經事前審查核准後使用,申請事前審查時必須確定病患無病情惡化至急性骨髓性白血病,即可繼續使用。 <ol style="list-style-type: none"> 第一次申請4治療程。 第二次開始每3療程申請一次。 急性骨髓性白血病之定義:骨髓芽細胞(myeloblast)大於30%。
健保給付價	擬訂中	12,729 元/vial
仿單建議劑量與用法	考慮預先投予止吐劑,以預防噁心。 連續5天,每天以1小時的時間靜脈連續輸注一劑20毫克/米 ² 。	建議起始劑量為75毫克/米 ² 體表面積,連續7天每天一次以皮下注射或靜脈注射方式給藥,然後休息21天(28天治療週期)。

	每 4 週重複進行一個治療週期。	
療程	至少進行 4 個週期。可能要治療 4 個週期以上才能達到完全或部份療效反應。	建議病人至少要治療 6 個週期。只要病人仍可獲得治療效益即應持續治療，或是持續治療至出現疾病惡化的現象為止。
每療程 花費	擬訂中	178,206 元 (28 天療程中，連續 7 天每天注射 1 次，每次 2 瓶 [†])
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：		
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p> <p>[†] 以國民營養健康狀況變遷調查 102 至 105 年成果報告[1]中，MDS 好發之 45 歲以上加權體表面積 1.66 m² 計算，每次需輸注約 125 mg，即需兩瓶。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 110 年 8 月 10 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 110 年 8 月 10 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 110 年 8 月 10 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【達珂凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 111 年 01 月 14 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

骨髓化生不良症候群（又稱骨髓增生不良症候群、骨髓增生異常症候群、骨髓分化不良症候群，myelodysplastic syndrome，以下簡稱 MDS）是由一系列血液學惡性疾病組合而成，特徵如複製性造血（clonal hematopoiesis）、一項或多項血球減少（例如貧血、中性球減少，且／或血小板減少）。MDS 在臨床與病理特徵上與急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia，以下簡稱 AML）有許多相同部分，但 MDS 的周邊與骨髓芽細胞（blasts）比例小於 20%。MDS 病人由於血球分化不良，因此有發生症狀性貧血、感染、出血、轉換成 AML 風險。MDS 的病因來自於造血細胞的基因突變，但大多數病人具體突變原因並不清楚。目前研究發現 MDS 病人中最常出現突變的基因為 *DNMT3A*、*TET2*、*IDH*、*ASXL1*、*TP53*、*RUNX1*。

MDS 好發在老年人；由我國 2018 年癌症登記年報[2]中可知，該年度 MDS 男性病人有 218 人，女性病人有 140 人，超過 9 成病人發生年齡在 45 歲以上，近 7 成是在 65 歲以上。

（一）疾病分類及介紹

在分類方面，傳統是用 French-American-British (FAB)分類法（表三）[3]，以形態學（morphology）為基礎。然而，目前各指引是採用世界衛生組織（World Health Organization，以下簡稱 WHO）分類法 2016 年更新版[4]。WHO 分類法結合形態學、臨床特徵與核型，與 FAB 分類法較重要差異點為 WHO 分類法將芽細胞佔比 20%以上定為 AML，而 FAB 切點為 30%。兩者對應表如表三。

在治療建議方面，各指引並非以疾病分類區分治療建議，而是以預後風險分級結果給予不同建議。NCCN^a指引是採用以 WHO 分類法 2008 年更新版發展之預後風險評分系統（表四）[5, 6]、IPSS^b（表五）、IPSS-R^c（表六）[7, 8]三種方式區分預後風險（推薦使用 IPSS-R），並依風險差異建議不同治療路徑[9]；ESMO^d與 BSH^e指引[10, 11]則以 IPSS-R [8]或 IPSS [7]作為預後風險區分方式，亦依風險高低建議不同治療。

^a National Comprehensive Cancer Network，美國國家癌症資訊網

^b International Prognostic Scoring System

^c Revised version of IPSS

^d European Society for Medical Oncology，歐洲腫瘤醫學會

^e British Society of Haematology，英國血液學協會

表三、FAB 與 WHO 2008 年版、WHO 2016 年版 MDS 分類對應表[3, 12]

FAB 分類	分生不良血球系 (lineage)	骨髓芽細胞百分比	周邊血液 芽細胞百分比	WHO 分類 2008 年版	WHO 分類 2016 年版
頑固性貧血 Refractory anemia (RA)	類紅細胞 (Erythroid)	<5	<1	Refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD) • Refractory anemia • Refractory neutropenia • Refractory thrombocytopenia	MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)
環形鐵粒幼細胞的頑固性貧血 Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)	類紅細胞	<5	<1	RARS	MDS with ring sideroblasts (MDS-RS) • MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD) • MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)
頑固性貧血併有過量芽細胞 Refractory anemia with excess blasts (RAEB)	2 種或以上	5–20	0–4	RAEB-1 RAEB-2	MDS with excess blasts (MDS-EB) • MDS-EB-1 • MDS-EB-2
頑固性貧血併有過量芽細胞轉變型 Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T)	通常有 2 種或以上	21–30	≥5		Removed
慢性骨髓單核球性白血病 Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	多變；單核球 ≥1×10 ⁹ /L	<20			Removed

FAB 分類	分生不良血球系 (lineage)	骨髓芽細 胞百分比	周邊血液 芽細胞百 分比	WHO 分類 2008 年版	WHO 分類 2016 年版
不適用				Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)
不適用				Myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q)	MDS with isolated del(5q)
不適用				Myelodysplastic syndrome, unclassified (MDS-U)	MDS, unclassifiable (MDS-U) <ul style="list-style-type: none"> • With 1% blood blasts • With single lineage dysplasia and pancytopenia • Based on defining cytogenetic abnormality
不適用				Refractory cytopenia of childhood	Refractory cytopenia of childhood

FAB, French-American-British; MDS, myelodysplastic syndromes; WHO, World Health Organization

表四、以 WHO 分類為基礎之預後評分系統[5, 6, 9]

變項	變項得分			
	0	1	2	3
WHO 分類 2008 年版	RCUD、RARS、MDS with isolated del(5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
核型 (karyotype) [^]	良好	中等	差	
嚴重貧血 [¶]	無	有		
風險分類		總分		
非常低		0 分		
低		1 分		
中等		2 分		
高		3 至 4 分		
非常高		5 至 6 分		

RAEB, refractory anemia with excess blasts, RARS, refractory anemia with ring sideroblasts; RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RCUD, refractory cytopenia with unilineage dysplasia

[^] 核型：「良好」者為正常、-Y along、del(5q) along、del(20q) along；「差」者為複雜型（3 個異常以上）或染色體 7 異常；「中等」者為其他異常。

[¶] 男性血紅素 < 9 g/dL，女性 < 8 g/dL。

表五、International Prognostic Scoring System (IPSS)[7, 9]

預後變項	變項得分				
	0	0.5	1	1.5	2.0
骨髓芽細胞比例 (%) [¶]	< 5	5 to 10	不適用	11 to 20	21 to 30
核型 (karyotype) [^]	良好	中等	差		
血球低下種類 [†]	0、1 種	2、3 種			
風險分類		總分			
低		0 分			
中等-1		0.5 至 1.0 分			
中等-2		1.5 至 2.0 分			
高		2.5 分以上			

IPSS 適用於初步診斷時判斷預後與設計治療方案；而 WHO 分類預後評分系統可隨病程狀況重新估算預後。

[¶] 芽細胞比例在 20 至 29% 之間者，依 FAB 分類可考慮分為 MDS，依 WHO 分類則可考慮為 AML。

[^] 核型：「良好」者為正常、-Y along、del(5q) along、del(20q) along；「差」者為複雜型（3 個異常以上）或染色體 7 異常；「中等」者為其他異常。

[†] 血球低下種類：中性球 < 1,800/μL、血小板 < 100,000/μL、血紅素 < 10 g/dL。

表六、Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)[8, 9]

預後變項	變項得分						
	0	0.5	1	1.5	2.0	3.0	4.0
細胞基因型 [^]	非常好		好		中等	差	非常差
骨髓芽細胞比例 (%)	≤ 2		> 2 to < 5		5 to 10	> 10	
血紅素	≥ 10		8 to < 10		< 8		
血小板	≥ 100	50 to < 100	< 50				
絕對中性球計數 (×10 ⁹ L)	≥ 0.8	< 0.8					
風險分類		總分					
非常低		≤ 1.5 分					
低		> 1.5 to ≤ 3.0 分					
中等		> 3.0 to ≤ 4.5 分					
高		> 4.5 to ≤ 6.0 分					
非常高		> 6.0 分					

[^]細胞基因型定義：「非常好」者為-Y、del(11q)；「好」者為正常、del(5q)、del(12p)、del(20q)、double including del(5q)；「中等」者為del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones；「差」者為-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), 複雜型 (3 個異常)；「非常差」者為複雜型 (超過 3 個異常)。

(二) 指引治療建議

1. 美國國家癌症資訊網指引 (NCCN)

NCCN 指引大體上將治療分為支持性療法、低強度治療、高強度治療，並依照預後風險決定病人接受何種治療[9]。

(1) 對於 IPSS 分類結果為低風險、中等-1 風險病人，或 IPSS-R 分類結果為非常低、低、中等病人，或以 WHO 分類為基礎之預後評分系統分類結果為非常低、低、中等病人，NCCN 指引建議^f如後。

A. 若發生血小板低下、中性球低下或發生骨髓芽細胞增加，首選為 azacitidine；

^f 未註明者，NCCN 建議等級皆為 2A (基於較低等級證據，但獲得 NCCN 共識認為該建議為適當的)。

decitabine 為其他推薦選擇；特定病人^g則可使用免疫抑制療法（馬抗胸腺免疫球蛋白±ciclosporin）。後續若病情惡化或無反應時，未接受過低度甲基化藥品（hypomethylating agents，即 azacitidine 與 decitabine，以下簡稱 HMAs），可考慮使用；否則即考慮接受異體造血幹細胞移植（allo-hematopoietic stem cell transplantation，以下簡稱 allo-HSCT）。

B. 若發生症狀性貧血，且有 del(5q) 及／或其他基因異常，NCCN 指引建議先使用 lenalidomide 治療，若無反應或無法耐受時，再依據後方「serum EPO^h> 500 mL 且可能對免疫抑制療法反應不佳」之流程治療。

C. 若發生症狀性貧血，且無 del(5q)及／或其他基因異常，環狀含鐵顆粒之有核紅血球（ring sideroblast）< 15%

◆ 若 serum EPO 在 ≤ 500 mU/mL，建議先以 rhEPO^j或 darbepoetin alfa 治療；治療三個月無效或失去效果後可再加入 G-CSF^k或 lenalidomide；若治療 4 個月後仍然無效，則進入後方「serum EPO > 500 mL 且可能對免疫抑制療法反應不佳」之流程治療。

◆ 若 serum EPO > 500 mU/mL，且有可能對免疫抑制療法有反應，則先以免疫抑制療法治療。無法耐受或治療失敗者則進入到後方「serum EPO > 500 mL 且可能對免疫抑制療法反應不佳」之流程治療。

◆ 若 serum EPO > 500 mU/mL 且可能對免疫抑制療法反應不佳，首選為 azacitidine；decitabine 為其他推薦選擇；特定病人^l則可使用 lenalidomide。若 azacitidine 治療 6 個療程無反應或 decitabine 治療 4 個療程無反應，或是無法耐受者，則考慮接受 allo-HSCT。

D. 若發生症狀性貧血，且無 del(5q)且／或其他基因異常，且環狀含鐵顆粒之有核紅血球（ring sideroblast）≥ 15%或 > 5%且有 SF3B1 突變

◆ 若 serum EPO > 500 mU/mL，先以 luspatercept-aamt 治療，無反應者可考慮再以 lenalidomide 治療（排除中性球低下或血小板低下者）。

◆ 若 serum EPO ≤ 500 mU/mL，先接受 rhEPO 合併 G-CSF，或 darbepoetin alfa 合併 G-CSF 治療，無反應者再以 luspatercept-aamt 治療。

◆ 以上兩者最終若仍反應不佳時，進入到上方「症狀性貧血，且無 del(5q)及／或其他基因異常，且環狀含鐵顆粒之有核紅血球(ring sideroblast) < 15%、serum EPO > 500 mL」之治療流程。

^g 60 歲以下且骨髓芽細胞 5%以下，或是發生骨髓細胞減少（hypocellular marrow）、PNH clone（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，夜間陣發性血紅素尿細胞）陽性或 STAT-3 mutant cytotoxic T-cell clones 的病人。

^h serum erythropoietin，血清紅血球生成素

^j recombinant human EPO，重組人類紅血球生成素

^k granulocyte colony-stimulating factor，促顆粒球生成因子

^l 絕對中性球計數 > 0.5 × 10⁹/L，且血小板計數 > 50,000 者。

(2) 對於 IPSS 分類結果為中等-2、高風險病人，或 IPSS-R 分類結果為中等^m、高、非常高風險病人，或以 WHO 分類為基礎之預後評分系統分類結果為高、非常高病人，NCCN 指引依是否可接受移植之判斷結果建議如後。

A. 可接受移植者，視情形直接接受 allo-HSCT；或是先接受 azacitidine、decitabine、高強度化療後，再進行 allo-HSCT。

◆ 病人接受移植後若復發或無反應者，考慮再次進行 allo-HSCT 或注射捐贈者之淋巴球；或是接受 azacitidineⁿ或 decitabine。

B. 不可接受移植者，建議接受 azacitidineⁿ或 decitabine。

(3) NCCN 指引小結

總結來說，NCCN 指引對於風險較低，且以貧血為主要表現症狀、無 del(5q)者可依兩種特徵選擇治療，可約略彙整如後表；以貧血為主要表現症狀、有 del(5q)者先以 lenalidomide 治療，若無法控制時再建議以 HMAs 治療。對於血小板低下、中性球低下、芽細胞比例較高之低風險者，則以 HMAs 為第一線治療。

	環狀含鐵顆粒之有核紅血球 < 15%	環狀含鐵顆粒之有核紅血球 ≥ 15% 或 > 5% 且有 SF3B1 突變
Serum EPO > 500 mU/mL	HMAs 或免疫抑制療法	第一線：luspatercept-aamt 第二線：考慮 lenalidomide 第三線：HMAs 或免疫抑制療法
Serum EPO ≤ 500 mU/mL	第一線：rhEPO 或 darbepoetin alfa 第二線：考慮加入 lenalidomide 或 G-CSF 第三線：HMAs 或免疫抑制療法	第一線：rhEPO 或 darbepoetin alfa 合併 G-CSF 第二線：luspatercept-aamt 第三線：HMAs 或免疫抑制療法

對於高風險者，NCCN 指引建議以 allo-HSCT 為首選治療，HMAs 則用於無法接受 allo-HSCT、移植失敗者，或是做為移植銜接治療。NCCN 指引建議中值得注意的有兩個部分，首先是在高風險病人藥品建議中，雖然 azacitidine 與 decitabine 反應率兩者相似，但 azacitidine 有第三期隨機對照臨床試驗顯示其存活益處，故被建議為優先選擇；另一方面，口服劑型的 decitabine/cedazuridine 被認為可做為靜脈注射製劑 decitabine 的替代選擇。

在 CMML 方面，目前已被 WHO 分類為 myelodysplastic/myeloproliferative overlap neoplasms，因此未納入於前述治療流程中。CMML 可再細分為 CMML-0、

^m 根據 Pfeilstöcker 等人研究，中等風險尚可依 3.5 分區分，超過 3.5 分者適用高風險治療，3.5 分以下者適用低風險治療[13]。

ⁿ 在無法接受移植之高風險病人藥物治療部分，azacitidine 建議等級為 1（基於高等級證據並獲得 NCCN 一致共識）。

CMML-1 與 CMML-2^o，NCCN 指引建議 CMML-0 可追蹤觀察，CMML-1 可考慮以 HMA 治療；而 CMML-2 是以 HMA±ruxolitinib 及／或 allo-HSCT 治療^p。

2. 歐洲腫瘤醫學會指引 (ESMO)^q

在 ESMO 指引方面，是以 IPSS-R 風險區分 MDS 治療建議[10]；此外，MDS 指引中特別提及 WHO 分類已將 CMML 自 MDS 分類中分離，本報告亦未獲得 ESMO 對 CMML 相關建議。

(1) 對於高風險 MDS 病人 (IPSS-R 非常高、高、部分中等風險^r)，建議如下：

- A. 若病人在 70 歲以下(或部分年齡略微超過但有適合之 allo-HSCT 捐贈者)，建議先接受化學治療或 HMAs，減少芽細胞後再接受 allo-HSCT (證據等級 I，建議等級 A)；或是不經化學治療或 HMAs，直接接受 allo-HSCT (證據等級 III，建議等級 A)。
- B. 若病人超過 70 歲，或是未超過 70 歲但無適合 allo-HSCT 捐贈者
 - ◆ 若病人 70 歲以下且未有不佳核型者，建議接受似 AML 之化學治療(證據等級 I，建議等級 B)，或 azacitidine (證據等級 I，建議等級 A)。
 - ◆ 其他病人則建議接受 azacitidine 至少 6 個療程 (證據等級 I，建議等級 A)。若病人治療失敗或後續復發，考慮加入臨床試驗或僅接受症狀治療。
- C. 若病人非常脆弱，建議僅接受支持性治療，如紅血球輸注 (證據等級 IV，建議等級 A) 或抗生素治療等。

ESMO 指引中說明 HMAs 包含 azacitidine 與 decitabine，並指出 azacitidine 因在與支持照護比較時有較佳結果，而 decitabine 在兩項第三期試驗與支持照護比較的存活效益並不明確，因此認為 azacitidine 相對 decitabine 來說可能是較為優先選擇。

(2) 對於低風險 MDS 病人 (IPSS-R 非常低、低、部分中等風險^s)，建議如下：

^o CMML-0 指周邊芽細胞<2%，且／或骨髓芽細胞<5%；CMML-1 指周邊芽細胞在 2%至 4%間，且／或骨髓芽細胞在 5%至 9%間；CMML-2 指周邊芽細胞在 5%至 19%間、骨髓芽細胞在 10%至 19%間且／或有發現「Auer 小體 (Auer rods)」[4]。

^p 若病人有與 *ETV6-PDGFRβ* 融合基因有關之 t(5;12)轉位，可能對 imatinib mesylate 有反應。若病人有全身性 mastocytosis 且 *KIT D916V* 突變者，可能對 midostaurin 有反應。

^q ESMO 指引中，證據等級 I 表示證據來自至少一項低偏誤可能之大型隨機對照試驗，或以執行良好隨機對照試驗為基礎之統合分析，且無異質性。證據等級 II 表示證據來自大型隨機對照試驗但方法學品質較低，或納入此類試驗之統合分析、異質性高之統合分析。

^r 指引認為中等風險病人尚須考量年齡、共病、血球減少情形、體細胞基因突變情形、第一線治療等等。

- A. 若為中等且無症狀血球低下者，建議追蹤觀察。
- B. 發生有症狀血小板低下者，建議可接受治療選擇為
- ◆ 雄性素（證據等級 III，建議等級 C）
 - ◆ 血小板生成素受體致效劑（thrombopoietin receptor agonist）（證據等級 II，建議等級 C）
 - ◆ 若有適當特徵可以使用抗胸腺免疫球蛋白（antithymocyte globulin，以下簡稱 ATG）（證據等級 II，建議等級 C）
 - ◆ azacitidine（若有許可適應症）（證據等級 III，建議等級 C）。
- C. 發生有症狀中性球低下者，建議可接受治療選擇為
- ◆ 接受廣效抗生素（若發燒）（證據等級 I，建議等級 A）
 - ◆ 短期 G-CSF（證據等級 III，建議等級 C）
 - ◆ 若有適當特徵可以使用 ATG（證據等級 III，建議等級 C）
 - ◆ azacitidine（若有許可適應症）（證據等級 III，建議等級 B）。
- D. 有症狀貧血（一般而言血紅素 < 10 g/dL）
- ◆ 每個月需輸注濃縮紅血球不超過 2 單位且／或血清紅血球生成激素 < 500 U/L 者，建議接受紅血球生成素±G-CSF 治療
 - 若治療無效或失敗，且有 del(5q)者，建議接受 lenalidomide（證據等級 I，建議等級 A）。
 - 若治療無效或失敗，且無 del(5q)者，接受後方「第二線治療」。
 - ◆ 每個月需輸注濃縮紅血球 2 單位以上且血清紅血球生成激素 ≥ 500 U/L 者
 - 若有 del(5q)者，建議接受 lenalidomide（證據等級 I，建議等級 A）。
 - 若無 del(5q)者，可先接受紅血球生成素±G-CSF 治療（低成功機率），或直接接受後方「第二線治療」。
 - ◆ 第二線治療包含
 - 若病人在 65 至 70 歲，且具有對 ATG 較可能有反應之特徵者，建議接受 ATG±cyclosporin（證據等級 II，建議等級 B）
 - 其他病人建議接受 azacitidine（若有許可適應症）（證據等級 II，建議等級 B）、參加以 azacitidine 為介入之試驗、lenalidomide±紅血球生成素（證據等級 II，建議等級 B）
 - Luspatercept（若為 MDS 伴有環狀含鐵顆粒之有核紅血球升高）（證據等級 I，建議等級 A）

^s 指引認為中等風險病人尚須考量年齡、共病、血球減少情形、體細胞基因突變情形、第一線治療等等。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 decitabine (Dacogen[®]) 為一種胞苷去氧核苷 (cytidine deoxynucleoside) 類似物，在低劑量下會選擇性地抑制 DNA 甲基轉移酶，導致基因啟動子 (gene promoter) 低甲基化，促使腫瘤抑制基因再活化，誘發細胞分化或細胞老化的作用，繼而導致程序性細胞死亡[14]。

Decitabine 於我國許可適應症如下：

- (一) 適用於治療不適合進行標準誘導化學療法之新診斷出患有原發性或續發性急性骨髓性白血病成人病人(AML，依據世界衛生組織(WHO)分類)。須符合 Poor-or intermediate-risk Cytogenetics，且不適合用於 Acute Promyelocytic Leukemia (M3 Classification)。
- (二) 適用於治療骨髓化生不良症候群(MDS)成人病人，包括先前曾接受治療及未曾接受治療、所有 French-American-British 亞型之原發性與續發性 MDS (頑固性貧血、環形鐵粒幼細胞的頑固性貧血、頑固性貧血併有過量芽細胞、頑固性貧血併有過量芽細胞轉變型、以及慢性骨髓單核球性白血病)、以及國際預後評分系統分類為中度危險-1、中度危險-2 與高危險的病人。

本案建議者嬌生股份有限公司 (以下簡稱建議者) 此次建議 decitabine 給付用於 MDS，建議給付規定比照 azacitidine 現行給付規定[15]如下：

1. 骨髓增生不良症候群高危險性病患：頑固性貧血併有過量芽細胞 (RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)。
2. 需經事前審查核准後使用，申請事前審查時必須確定病患無病情惡化至急性骨髓性白血病，即可繼續使用。
 - (1) 第一次申請 4 治療療程。
 - (2) 第二次開始每 3 療程申請一次。
3. 急性骨髓性白血病之定義：骨髓芽細胞 (myeloblast) 大於 30%。

綜合 decitabine 許可適應症與建議給付規定，可知兩者皆是以 FAB 分類方式為標準，而非以 WHO 建議分類方式。

(一) WHO ATC 碼

本報告查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心[†]之 ATC/DDD Index 網頁 [16] 結果顯示，本案藥品 decitabine 之 ATC 碼為 L01BC08，與本案藥品相同 ATC 分類前 5 碼「L01BC」之成分有 cytarabine、fluorouracil、tegafur、carmofur、gemcitabine、capecitabine、azacitidine、floxuridine、含 fluorouracil 複方、含 tegafur 複方、含 trifluridine 複方；其中與本次建議者建議給付適應症相關之成分為 azacitidine。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁 [17]，以「骨髓化生不良症候群、骨髓增生不良症候群、骨髓增生異常症候群、骨髓分化不良症候群、MDS、慢性骨髓單核細胞性白血病」作為適應症關鍵字進行搜尋，設定註銷狀態為「未註銷」；經逐項篩選，除本案藥品 decitabine 外，尚獲得 azacitidine、lenalidomide、imatinib mesylate 三項成分。經檢視其許可適應症後，前二者適應症涵蓋 MDS，而 imatinib mesylate 相關適應症為「治療患有與血小板衍生生長因子受體 (PDGFR) 基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)之成人患者」，根據 WHO 分類方式，MDS/MPD 含括本案目標給付族群 CMML；另一方面，NCCN 指引中亦提及若 CMML 病人有與 *ETV6-PDGFRβ* 融合基因有關之 t(5;12) 轉位，可能對 imatinib mesylate 有反應。因此，三項成分皆與本案評估主題（部分）有關。

(三) 全民健康保險藥物給付項目及支付標準

自衛生福利部中央健康保險署公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節抗腫瘤藥物》[15]，以「骨髓化生不良症候群、骨髓增生不良症候群、骨髓增生異常症候群、骨髓分化不良症候群、骨髓發育不全症候群、慢性骨髓單核細胞性白血病」等關鍵字進行搜尋後，獲得 azacitidine、imatinib。

(四) 與本案治療藥品相近治療地位藥品之收載現況

綜合前述各項資料，本報告認為與本案藥品 decitabine 具相近治療地位之藥

[†] World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

品為具有延緩 MDS 惡化效果之 azacitidine、lenalidomide、imatinib mesylate。此三藥品具有相近許可適應症，且亦於 ESMO 指引、NCCN 指引中建議作為治療選擇。藥品相關資訊彙整於表七。

值得注意的是，NCCN 指引另建議於美國核准上市用於治療 MDS 之 decitabine/cedazuridine 口服複方製劑[18]可為 decitabine 之替代選擇，惟此藥品目前尚未於我國核准上市。

表七、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症*	劑型	單位含 量	健保現行給付條件*
L01BC08 decitabine (本案藥品)	治療骨髓化生不良症候群(MDS)成人病人，包括先前曾接受治療及未曾接受治療、所有 French-American-British 亞型之原發性與續發性 MDS (頑固性貧血、環形鐵粒幼細胞的頑固性貧血、頑固性貧血併有過量芽細胞、頑固性貧血併有過量芽細胞轉變型、以及慢性骨髓單核球性白血病)、以及國際預後評分系統分類為中度危險-1、中度危險-2 與高危險的病人。	凍 晶 注 射 劑	5 mg/mL	建議收載中
L01BC07 azacitidine	治療骨髓增生不良症候群高危險性的病人 (High Risk MDS): 頑固性貧血併有過量芽細胞 (RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)。	凍 晶 注 射 劑	25 mg/mL	<ol style="list-style-type: none"> 1. 骨髓增生不良症候群高危險性病患：頑固性貧血併有過量芽細胞 (RA with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB in transformation, RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL)。 2. 需經事前審查核准後使用，申請事前審查時必須確定病患無病情惡化至急性骨髓性白血病，即可繼續使用。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 第一次申請 4 治療療程。 (2) 第二次開始每 3 療程申請一次。 3. 急性骨髓性白血病之定義：骨髓芽細胞 (myeloblast) 大於 30%。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症*	劑型	單位含 量	健保現行給付條件*
L04AX04 lenalidomide	可單獨用於治療 IPSS 分級為低或中度 (Intermediate-1) 風險且單獨伴隨染色體 5q 缺失之骨髓增生不良症候群(MDS)所導致的輸血依賴型貧血之成年病人。	膠囊劑	2.5、5、10 mg/cap	健保未收載用於 MDS (限用於多發性骨髓瘤)
L01EA01 Imatinib mesylate	治療患有與血小板衍生長因子受體 (PDGFR) 基因重組相關之骨髓發育不全症候群 (MDS) / 骨髓增生性疾病 (MPD) 之成人患者	膜衣錠、膠囊劑	100、400 mg/tab	下列適應症患者必須在第一線的藥物如 hydroxyurea; corticosteroid 等無效後，經事前審查核准才可使用，且每 6 個月需重新申請審查。 1. 治療患有與血小板衍生長因子受體 (PDGFR) 基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)。 2. (略)。

* 僅摘錄相關適應症及健保給付條件。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR（加拿大）	至 2021 年 8 月 10 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至 2021 年 8 月 10 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2021 年 8 月 10 日止查無資料。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：至 2021 年 8 月 5 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 7 月 27 日收訖。

（一）CADTH/pCODR（加拿大）

本報告於 2021 年 8 月 10 日在 CADTH 網站[19]，以 decitabine 為關鍵字進行搜尋，僅查得 pCODR 目前正在進行 decitabine/cedazuridine 複方口服製劑用於治療 MDS 之評估，未查得評估單方 decitabine 用於治療 MDS 之報告或紀錄。

（二）PBAC（澳洲）

本報告於 2021 年 8 月 10 日在 PBAC 網站[20]，以 decitabine 為關鍵字進行搜尋，僅查得 PBAC 針對 decitabine/cedazuridine 複方口服製劑用於治療 MDS 之評估報告[21]，未獲得評估單方 decitabine 製劑用於治療 MDS 之相關紀錄。

然而，此報告仍有具有部分參考價值。首先，藥效學研究結果顯示 decitabine/cedazuridine 複方口服製劑與 decitabine 靜脈注射劑型兩者進入體內後 decitabine 暴露具有生體相等性（以 cedazuridine 來減少 decitabine 口服後之首渡效應），並以此獲得澳洲許可適應症。其次，澳洲並未給付 decitabine 靜脈注射

劑型，而澳洲建議者建議給付規定與 azacitidine^v於 PBS 的給付規定相同，並提出兩階段分析結果，用以支持其對於 decitabine/cedazuridine 複方口服製劑之相對療效及安全性不劣於 azacitidine 的宣稱：decitabine/cedazuridine 複方口服製劑與 decitabine 靜脈注射劑之直接比較證據（藥物動力學研究），以及 decitabine 靜脈注射劑與 azacitidine 之間接比較證據（以最佳支持性療法[best supportive care，以下簡稱 BSC]作為共同對照）。本報告擷取此報告中相關部分以供參考。

在給付病人群方面，澳洲建議者建議給付目標族群與 azacitidine 於 PBS 給付族群類似：在 MDS 方面，病人須為 IPSS 風險分級在中等-2 或高風險，且骨髓芽細胞比例需在 30% 以下。而在 CMML，骨髓芽細胞比例需在 10 至 29%，且無骨髓增生疾病（myeloproliferative disorder）。PBAC 認為，MDS 骨髓芽細胞設定在 30% 以下是 FAB 分類標準，而現今臨床上已改用 WHO 分類標準，因此較為適當的條件是 20% 以下。

在相對療效及安全性方面，本報告僅擷取 PBAC 評論 decitabine 靜脈注射劑型與 azacitidine 比較資料之相關重點。此二者之相對療效比較資料是由 2 項 decitabine 靜脈注射劑型與 BSC 比較之隨機對照試驗[22, 23]，和 2 項 azacitidine 與 BSC 比較之隨機對照試驗[24, 25]建立之間接比較提供。

PBAC 首先認為 4 項隨機對照試驗（詳如表八）皆為高偏誤風險。ESC（Economic Sub-Committee，經濟小組委員會）認為僅有 Fenaux et al. 2009 [24] 此項 azacitidine 試驗納入之受試者符合建議者建議目標族群，其餘試驗皆有納入較低風險族群，而較高風險族群的存活一般而言較短且較快轉變為 AML。其次，間接比較納入之 2 項 decitabine 試驗中，decitabine 給藥方式皆以 42 天為一療程，每一療程中病人接受 3 天輸注；此用法與前述藥物動力學試驗^x以 28 天為一療程用法不同。澳洲建議者另提供研究[26]支持兩種不同療程用法的療效與安全性結果相當，而 ESC 認為此研究可部分支持兩種療程用法可提供相似結果。

澳洲建議者提供之間接比較結果顯示，decitabine 相對於 BSC，在整體存活方面以隨機效應模式合併結果風險比（hazard ratio，以下簡稱 HR）為 0.99（95% 信賴區間為 0.80 to 1.24； $I^2=41\%$ ， $p=0.95$ ），azacitidine 結果為 0.69（95% 信賴區間為 0.54 to 0.88； $I^2=32\%$ ， $p=0.006$ ）；兩者間接比較結果 decitabine vs. azacitidine HR 為 1.43（95% 信賴區間為 1.03 to 1.99）。在自起始治療至發生 AML 時間方面，間接比較結果顯示 decitabine 組發生風險顯著較 azacitidine 高，HR 為 1.75（95% 信賴區間為 1.12 to 1.72）。然而，ESC 基於上述間接比較中，各直

^v 澳洲藥品給付計畫(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)另有給付 lenalidomide，惟給付於 IPSS 中等-1 與低風險病人且具有 del(5q)伴隨或未伴隨額外細胞遺傳異常，且依賴輸注紅血球治療者，故不被認為是重要比較品。

^x 即前述 decitabine/cedazuridine 複方口服製劑與 decitabine 靜脈注射劑之藥物動力學試驗。

接比較試驗間 (azacitidine vs. BSC 與 decitabine vs. BSC) 異質性較高、Fenaux et al. 2009 [24] 試驗之整體存活期較長等因素，認為上述間接比較結果應謹慎解讀。在反應率方面 (摘述於表九)，由於試驗間結果具有高異質性且間接比較結果之信賴區間寬廣，難以排除 decitabine 劣於 azacitidine 之可能；對此結果，PBAC 亦認為需謹慎看待。

在相對安全性方面，澳洲建議者在 PBAC 會前回應中 (pre-PBAC Response)，分別以 azacitidine 澳洲仿單與 Fenaux et al. 2009 試驗為不良事件比較對象，顯示在相對安全性結果有所不同 (詳如表十)。PBAC 最終認為由於不同試驗中之 BSC 組發生不良事件率有所差異，以及相關異質性因素，因此難以下結論認為何者較佳，仍需更多資料證明兩者間在安全性上具不劣性。

綜合上述證據，PBAC 同意 ESC 意見，認為現有證據無法穩健支持 decitabine 與 azacitidine 之間在療效與安全性上具有不劣性 (以及延伸至 decitabine/cedazuridine 與 azacitidine 對比)。最終，PBAC 並未建議給付 decitabine/cedazuridine 複方口服製劑。

表八、PBAC 報告中納入間接比較分析之研究列表

試驗	人數	設計	偏誤 風險	試驗族群	試驗指標
Decitabine 靜脈注射劑 vs. BSC					
Kantarjian et al. 2006 [22]	Dec: 89 BSC: 81 Total: 170	R, OL, MC	高	FAB-based MDS; IPSS \geq intermediate-1	ORR, time to AML transformation or death
Lubbert et al. 2011 [23]	Dec: 99 BSC: 114 Total: 233	R, OL, MC	高	FAB or WHO-based MDS; IPSS \geq intermediate-1; bone marrow blasts 11% to 30% or \leq 10% and poor cytogenetics	OS
Azacitidine vs. BSC					
Fenaux et al. 2009 [24]	Aza: 117 BSC: 105 Total: 222	R, OL, MC	高	MDS with IPSS intermediate-2 or high risk and FAB-based RAEB or RAEB-t, or CMML with at least 10% bone marrow blasts; ECOG 0-2	OS
Silverman et al. 2002	Aza: 99 BSC: 92	R, OL,	高	FAB-based MDS; patients with RA or RARS must	Response

[25]	Total: 191	MC, CO	also have significant marrow dysfunction
<p>AML: acute myeloid leukemia, 急性骨髓性白血病; AZA: azacitidine; BSC: best supportive care, 最佳支持性療法; CO: cross-over, 交叉設計; FAB: French-American-British, FAB 分類標準; IPSS, International Prognostic Scoring System; MC: multi-center, 多中心; MDS: myelodysplastic syndromes, 骨髓增生不良症候群; OL: open-label, 開放式作業; ORR: overall response rate, 整體反應率; OS: overall survival, 整體存活; R: randomization, 隨機分派; RA: refractory anemia, 頑固性貧血; RAEB: refractory anemia with excess blasts, 頑固性貧血併有過量芽細胞; RAEB-t: RAEB in transformation, 轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞; RARS: refractory anemia with ring sideroblasts, 環形鐵粒幼細胞的頑固性貧血。</p>			

表九、PBAC 報告中 decitabine vs. azacitidine 反應率間接比較結果

第一作者(年份)	Decitabine n/N (%)	共通參考組: BSC n/N (%)	Azacitidine n/N (%)	RR (95% CI)
整體反應率				
Kantarjian (2006)	15/89 (16.9%)	0/81 (0.0%)	-	28.24 (1.72, 464.57)
Lubbert (2011)	23/119 (19.3%)	0/114 (0.0%)	-	45.04 (2.77 to 732.91)
pooled decitabine IV random effects ($I^2=0\%$; $p=0.0004$)				35.70 (4.95, 257.59)
Fenaux (2009)	-	5/105 (4.8%)	32/117 (27.4%)	5.74 (2.32 to 14.20)
Silverman (2002)	-	0/92 (0.00%)	23/99 (23.23%)	2.43 (1.53 to 3.86)
pooled azacitidine random effects ($I^2=55\%$; $p=0.02$)				10.95 (1.43, 83.84)
Indirect pooled decitabine IV vs. pooled azacitidine (95% CI)				3.26 (0.19 to 55.63)
完全反應				
Kantarjian (2006)	8/89 (9.0%)	0/81 (0.0%)	-	15.49 (0.91 to 264.16)
Lubbert (2011)	16/119 (13.5%)	0/114 (0.0%)	-	14.38 (0.83 to 248.83)
pooled decitabine IV random effects ($I^2=0\%$; $p=0.008$)				14.92 (2.00 to 111.48)
Fenaux (2009)	-	1/105 (1.0%)	14/117 (25.5%)	12.56 (1.68 to 93.92)
Silverman (2002)	-	0/92 (0.0%)	7/99 (7.1%)	13.95 (0.81 to 240.86)
pooled azacitidine random effects ($I^2=0\%$; $p=0.002$)				13.01 (2.52 to 67.28)
Indirect pooled decitabine IV vs. pooled azacitidine (95% CI)				1.15 (0.09 to 15.38)
部分反應				
Kantarjian (2006)	7/89 (7.9%)	0/81 (0.0%)	-	13.67 (0.79 to 235.57)
Lubbert (2011)	7/119 (5.9%)	0/114 (0.0%)	-	14.38 (0.83 to 248.83)
pooled decitabine IV random effects ($I^2=0\%$; $p=0.01$)				14.02 (1.87 to 105.09)
Fenaux (2009)	-	4/105 (3.8%)	18/117 (15.4%)	4.04 (1.41 to 11.55)
Silverman (2002)	-	0/92 (0.0%)	16/99 (16.2%)	30.69 (1.87 to 504.33)
pooled azacitidine random effects ($I^2=53\%$; $p=0.05$)				7.75 (1.02 to 58.87)
Indirect pooled decitabine IV vs. pooled azacitidine (95% CI)				1.81 (0.1 to 31.53)
血液學改善				

第一作者(年份)	Decitabine n/N (%)	共通參考組： BSC n/N (%)	Azacitidine n/N (%)	RR (95% CI)
Kantarjian (2006)	12/89 (13.5%)	6/81 (7.4%)	-	1.82 (0.72 to 4.63)
Lubbert (2011)	18/119 (15.1%)	2/114 (1.8%)	-	8.62 (2.05 to 36.32)
pooled decitabine IV random effects (I ² =71%; p=0.11)				3.61 (0.75 to 17.28)
Fenaux (2009)	-	32/105 (30.5%)	57/117 (48.7%)	1.60 (1.13 to 2.25)
Silverman (2002)	-	5/92 (5.4%)	37/99 (37.4%)	6.88 (2.82 to 16.74)
pooled azacitidine random effects (I ² =90%; p=0.14)				3.14 (0.69 to 14.29)
Indirect pooled decitabine IV vs. pooled azacitidine (95% CI)				1.15 (0.13 to 10.18)
BSC: best supportive care, 最佳支持性療法; CI: confidence interval, 信賴區間; RR: relative risk, 相對風險。				

表十、PBAC 呈現相對安全性之間接比較結果

	Azacitidine	BSC	RR (95% CI)		
			DEC vs BSC	AZA vs BSC	DEC vs AZA
Based on Vidaza PI					
中性球低下 (Grade 3/4)	22/175 (12.6%)	7/102 (6.0%)	1.5 (1.23,1.83)	2.83 (1.92, 4.18)	0.53 (0.34, 0.82); P=0.0044
血小板低下 (Grade 3/4)	107/175 (61.1%)	22/102 (21.6%)	1.98 (1.52, 2.58)	2.05 (1.47, 2.86)	0.97 (0.63, 1.48); P=0.8727
中性球低下發 燒(Grade 3/4)	102/175 (58.3%)	29/102 (28.4%)	6.18 (1.9, 20.09)	1.83 (0.81, 4.14)	3.38 (0.81, 14.17); P=0.0962
Based on Fenaux et al. 2009					
中性球低下 (Grade 3/4)	104/114 (91.2%)	70/102 (68.6%)	1.5 (1.23,1.83)	1.33 (1.15,1.53)	1.13 (0.88, 1.44); P=0.3352
血小板低下 (Grade 3/4)	93/114 (81.6%)	72/102 (70.6%)	1.98 (1.52,2.58)	1.08 (0.93,1.25)	1.83 (1.35, 2.48); P=0.0001
中性球低下發 燒(Grade 3/4)	NR	NR	6.18 (1.9,20.09)	-	-
AZA: azacitidine; BSC: best supportive care; CI: confidence interval; DEC: decitabine; IV: intravenous; NR: not reported; PI: product information; RR: relative risk;					

(三) NICE (英國)

本報告於 2021 年 8 月 10 日在 NICE 網站[27]，以 decitabine 為關鍵字進行搜尋，未獲得相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. SMC (蘇格蘭)

本報告於 2021 年 8 月 5 日在 SMC 網站[28]，以 decitabine 為關鍵字進行搜尋，未獲得相關紀錄。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：具有高風險之 MDS 病人，包含頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB)、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞 (RAEB-T)、及慢性骨髓單核細胞性白血病 (CMML) 排除條件：骨髓芽細胞 > 30% 以上之急性骨髓性白血病
Intervention	decitabine
Comparator	azacitidine
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析、網絡統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 8 月 19 日與 8 月 20 日，以 decitabine、MDS、CMML 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

本報告在 PubMed、Embase、Cochrane Library 分別獲得 45 筆、56 筆、232 筆紀錄。經標題與摘要篩選後，有 7 筆文獻紀錄進入全文閱讀[22, 23, 29-33]。

此 7 筆文獻紀錄共來自 5 項研究，包括 3 項隨機對照試驗及 2 項系統性文獻回顧暨(網絡)統合分析；惟經全文評讀後，本報告認為此些研究之 PICO 皆與本案評估主題不盡相符，分別說明如後。

在隨機對照試驗部分，其中 Kantarjian et al. 2006 [22]與 Lubbert et al. 2011 [23, 30, 32]等兩項試驗之比較對象皆為最佳支持性療法，且試驗中 decitabine 用法用量(每 6 週為一療程，每療程第 1 至 3 天中每 8 小時靜脈注射 decitabine 15 mg/m² 超過 3 小時)與我國核准劑量(每 4 週為一療程，每療程第 1 至 5 天中每天輸注 20 mg/m²)有所不同；而 Jabbour et al. 2017 試驗[31]之比較對象雖為 azacitidine，但兩組劑量皆較我國核准劑量低，且納入病人為 IPSS 風險為低或中等-1 之 MDS 病人及 CMML 病人。

在系統性文獻回顧暨(網絡)統合分析部分，兩項研究之目的皆為比較 decitabine 與 azacitidine 用於治療 MDS 之相對療效及安全性；其中 Almasri et al. 2018 研究[29]共納入 4 項隨機對照試驗進行網絡統合分析，在 decitabine 相關試驗部分，即為前述與最佳支持性療法相比且用法用量與我國核准劑量不符之 Kantarjian et al. 2006 及 Lubbert et al. 2011 試驗[22, 23]。而 Xie et al. 2015 研究[33]則納入第 II 至 III 期臨床試驗(含單組研究)進行統合分析，惟並未進行間接比較分析。

另一方面，參考我國核准仿單[14]臨床試驗段落之 MDS 相關資訊，其說明有三項開放式作業單組研究，而在仿單上刊載 1 項單組研究結果以呈現我國核准用法用量用於治療 MDS 病人之安全性與療效。

綜合前述，本報告認為前述文獻結果未能就本案評估主題提供適切的比較結果，故於後將簡要摘錄 Almasri et al. 2018 研究[29]，以呈現 decitabine 及 azacitidine 用於中高風險病人之相對療效及安全性，惟在解讀時需留意其納入之 decitabine 相關試驗所採用的療程劑量與我國許可劑量不同；此外，本報告亦將參考我國核准仿單內容，簡要節錄前述與我國許可劑量相符之單組試驗結果。而有關 3 項 PICO 不盡相符之隨機對照試驗資訊則另彙整於附錄二做為參考。

【Almasri et al. 2018】

此為一項系統性文獻回顧暨網絡統合分析，目的為探討 azacitidine 與 decitabine 用於治療 MDS 之利與弊。此研究納入 4 項隨機對照試驗，包含前述不完全符合本案 PICOS 之兩項試驗[22, 23]，以及 2 項比較 azacitidine 與最佳支持性治療之試驗[24, 25]。4 項試驗中 azacitidine 總人數為 278 人、decitabine 組總人數為 208 人、最佳支持性治療組為 466 人。

兩組間接比較結果參見表十一。在各指標中，僅在「完全反應」此項療效指標的結果顯示 azacitidine 相較於 decitabine 達到完全反應的可能性於統計上顯著較低(相對風險[relative risk]為 0.11，95%信賴區間為 0.01 to 0.86)；惟作者認為此間接比較中，decitabine 直接比較結果之異質性極高，因此對此結果的確定性

(certainty) 評為低。在相對安全性方面，兩者之間並未有統計上顯著差異。

表十一、Almasri et al. 2018 間接比較結果 (azacitidine vs. decitabine) [29]

指標	相對風險 (95%信賴區間)
死亡	0.95 (0.79 to 1.13)
完全反應	0.11 (0.01 to 0.86)
部分反應	0.35 (0.04 to 3.03)
主要類紅血球改善 (major erythroid improvement)	0.47 (0.03 to 8.37)
主要血小板改善 (major platelet improvement)	1.51 (0.30 to 7.56)
主要中性球改善 (major neutrophil improvement)	2.89 (0.56 to 14.82)
血液學改善 (hematologic improvement)	0.89 (0.11 to 7.43)
貧血	1.18 (0.53 to 2.63)
中性球低下	0.99 (0.75 to 1.30)
血小板低下	0.87 (0.64 to 1.18)
感染	1.13 (0.52 to 2.43)

值得注意的是，整體來說，混合 2 項 decitabine 試驗之受試者後，IPSS 風險分級在中等-2 與高風險比例在 decitabine 組與最佳支持性治療組分別為 82.2%與 83.1%，而在 azacitidine 試驗中，azacitidine 組與最佳支持性治療組則分別為 62.6%與 61.3%，顯示 decitabine 試驗受試者預後情形可能較差。其次，decitabine 之 2 項試驗 decitabine 用法用量皆與我國仿單核准劑量不同。第三，此研究所納入之病人數並非足夠（最多僅 486 人）。最後，此研究結果在整體存活呈現的是相對風險，而不是風險比 (hazard ratio)；然而，各研究追蹤時間長度並不相同。綜合上述因素，在解讀此研究結果時需謹慎。

【我國仿單試驗簡要節錄】

在我國仿單中提及之研究是以 4 週輸注 5 天療程進行之單組開放式研究[34]，不限制 FAB 分類類型納入 99 人。結果顯示以 IWG 2006 年標準判定之整體完全反應率（完全反應、骨髓完全反應）為 32%（32 人），整體反應率（完全反應、骨髓完全反應、部分反應）為 32%（32 人）。我國仿單所登載之結果是以 IWG 2000 年版本判定之結果（整體反應率[完整反應+部分反應]為 16%）。次分組分析中，RAEB+RAEB-T 組整體改善率（完整反應、骨髓完整反應、部分反應、血液學改善）為 53%，CMML 組則為 73%。此外，此研究顯示 1 年存活率為 66%，中位數為 19.4 個月（95%信賴區間為 15 個月至未到達）。在安全性方面，Grade 3 以上之中性球低下有 31%、血小板低下有 18%、中性球低下發燒有 14%、貧血有 12%。

仿單另提及一項於我國進行的第二期、多中心、單組試驗，惟並未揭露更多

資訊，僅能得知在 8 週期內，有 19% (7 人) 死亡，其中 3 位與 decitabine 有關。

(五) 建議者提供之資料

建議者並未進行系統性文獻回顧；在療效證據方面提供 Kantarjian et al. 2006 試驗之發表文獻[22]。如前述，此項試驗之 decitabine 用法用量與我國核准劑量不符，但建議者並未對此加以說明。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

Decitabine 經我國主管機關許可適應症為 MDS，涵蓋 FAB 分類所有亞型與 IPSS 分類為中等-1、中等-2，或高風險病人。建議者建議健保給付範圍比照 azacitidine，建議為「頑固性貧血併有過量芽細胞、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞、及慢性骨髓單核細胞性白血病」，為 FAB 分類中 3 項風險較高之亞型。

針對本案評估的目標族群，經查詢我國藥品收載現況，本報告認為與本案藥品具相同治療地位者為 azacitidine。此外，參考國際最新臨床治療指引建議，azacitidine 與 decitabine 兩者治療地位相同。依據系統性文獻回顧結果，decitabine 與 azacitidine 具有直接比較試驗與間接比較研究，惟其研究主題(如 decitabine 用法量及試驗族群條件)皆與本案未盡相符。

綜上所述，針對本案目標族群，本報告認為 azacitidine 可為合適療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織給付建議

本報告搜尋各主要醫療科技評估組織網站後，於 NICE 網站並未發現相關給付建議；CADTH 與 PBAC 則各有一筆紀錄為評估 decitabine/cedazuridine 口服複方製劑。此口服複方製劑與 decitabine 靜脈注射製劑之間具有生體相等性，因此本報告節錄其中相關評論。

CADTH 目前正在進行審查作業，尚未做出建議。PBAC 基於 decitabine 靜脈注射製劑與 azacitidine 之間療效與安全性之不劣性宣稱具有不確定性，進而無法論證 decitabine/cedazuridine 口服複方製劑與 azacitidine 之相對療效與相對安全性之不劣性，目前不建議給付 decitabine/cedazuridine 口服複方製劑。

PBAC 認為 decitabine 靜脈注射劑型與 azacitidine 之間接比較具有可應用性

與遞移性問題(因試驗間在病人條件及藥品療程之異質性)，導致結果具有不確定性。Decitabine 在整體存活方面統計上顯著劣於 azacitidine (HR 為 1.43, 95%信賴區間為 1.03 to 1.99)；自起始治療至發生 AML 時間方面，間接比較結果顯示 decitabine 組發生風險顯著較 azacitidine 高，HR 為 1.75 (95%信賴區間為 1.12 to 1.72)。在反應率相關結果方面，以整體反應率為例，間接比較結果 RR 為 3.26 (95%信賴區間為 0.19 to 55.63)，信賴區間較寬；PBAC 基於前述研究限制，認為此結果無法成為兩者間相對療效具不劣性之有力支持。

(三) 相對療效與安全性

針對 decitabine 相較於 azacitidine 用於本案目標族群 MDS (包含頑固性貧血併有過量芽細胞、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞、及慢性骨髓單核細胞性白血病)，本報告未尋獲未完全符合 PICOS 之研究結果。

本報告摘錄 Almasri et al. 2018 研究結果，以呈現 decitabine 及 azacitidine 用於中高風險病人之相對療效及安全性；此系統性文獻回顧暨網絡統合分析之結果顯示兩者在整體存活，以及貧血、中性球低下等安全性指標皆未達統計上顯著差異，但在完全反應方面有低度信心的證據 (low-certainty evidence) 顯示 azacitidine 相較於 decitabine 達到完全反應的可能性於統計上顯著較低 (RR 為 0.11, 95%信賴區間為 0.01 to 0.86)。

惟在解讀時需留意相關研究限制，包括納入試驗之病人族群特性差異、納入之 decitabine 相關試驗所採用的療程劑量與我國不同；在療程劑量方面，澳洲 PBAC 於 decitabine/cedazuridine 複方口服製劑評估報告中，針對澳洲建議者所提供用以支持兩種療程的療效及安全性相當之隨機對照試驗[27]^y，澳洲 PBAC 認為可部分支持兩種療程用法可提供相似結果；然而，本案建議者並未就療程不同之試驗結果對於本案評估情境之適用性加以說明，整體而言，本報告認為目前所尋獲之文獻結果未能就本案評估主題提供適切的比較結果。

(四) 醫療倫理

本報告查無系統性收集之相關資訊可供參考。

^y 並此試驗非以不劣性或相等性統計分析其結果，但結果顯示 4 週輸注 5 天療程客觀反應率 (以 International Working Group 2006 年標準，以下簡稱 IWG 2006 年標準) 為 25.5% (95%信賴區間為 17.2 to 35.3)，6 週輸注 3 天療程 29.4% (95%信賴區間為 15.1 to 47.5)，皆超過事先訂定之有效性認定標準 (p) 10%。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2021 年 8 月 10 日止，查無相關報告。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 8 月 10 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	至 2021 年 8 月 10 日止，查無相關報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 至 2021 年 8 月 10 日止，查無相關報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [19]

截至 2021 年 8 月 10 日止，僅查獲目前進行中 Inqovi®(decitabine/cedazuridine) 用於治療骨髓增生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 之評估，查無 decitabine 用於 MDS 病人之相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲) [20]

截至 2021 年 8 月 10 日止，僅查獲 Inqovi®(decitabine/cedazuridine) 用於 MDS 及慢性骨髓性單核細胞白血病 (chronic myelomonocytic leukaemia, CMMoL) 之醫療科技評估報告，查無 decitabine 用於 MDS 病人之相關醫療科技評估報告。

3. NICE (英國) [27]

截至 2021 年 8 月 10 日止，查無 decitabine 用於 MDS 病人之相關醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [28]

截至 2021 年 8 月 10 日止，查無 decitabine 用於 MDS 病人之相關醫療科技評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	myelodysplastic syndrome
Intervention	Dacogen、decitabine
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis、cost-benefit analysis、cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 8 月 10 日止，以 “Dacogen”、“decitabine” 等作為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，查獲 2 篇相關文獻，內容摘述如後。

A. Economic Analysis of Decitabine Versus Best Supportive Care in the Treatment of Intermediate- and High-Risk Myelodysplastic Syndromes From a US Payer

Perspective [35]

此篇研究以美國付費者觀點，評估 decitabine 相較於最佳支持性治療 (best supportive care, BSC)，用於中度危險與高危險之 MDS 病人的成本效益。研究使用馬可夫模型進行分析，模型包括 MDS、急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukaemia, AML) 及死亡等 3 個疾病狀態，以 4 個星期為 1 個循環週期，研究期間為 5 年；decitabine 之用法用量為每天 20 mg/m² 連續 5 天、每 4 週為一個療程。研究之療效及病人特性來自於 decitabine 臨床試驗數據，成本參數來自於臨床試驗相關研究及公開資料，計算成本時納入藥費、處理不良事件成本、疾病惡化費用。研究也進行決定性 (deterministic) 及機率性 (probabilistic) 敏感度分析，以驗證分析結果。

研究顯示 decitabine 相較於 BSC 具有較長的無 AML 存活期及經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)；相比於 BSC，decitabine 之遞增成本效用比值為 5,277 美元/QALY gained，相關分析結果如後表。

	decitabine	BSC
無 AML 存活期(年)	1.171	0.895
QALYs	0.938	0.886
成本(美元)	122,940	122,666

B. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes [36]

此篇研究以美國付費者觀點，評估 azacitidine 和 decitabine 用於 MDS 病人的成本效益。研究使用馬可夫模型進行分析，模型包括未依賴輸血之 MDS、依賴輸血之 MDS、AML 及死亡等 4 個疾病狀態，以 1 個月為 1 個循環週期，研究期間為 2 年；azacitidine 用法用量為每天 75 mg/m² 連續 7 天、每 4 週為一個療程；decitabine 用法用量為每天 45 mg/m² 連續 3 天、每 6 週為一個療程。療效評估指標包含生命年 (life year, LY)、QALY、未依賴輸血期和惡化為 AML 病人數及比例，計算成本時納入藥費、注射及監測費用、其他治療費用^a和疾病惡化至 AML 治療費用，並針對關鍵參數進行單因子敏感度分析 (one-way sensitivity analyses)。

研究結果顯示 azacitidine 相較於 decitabine 的成本較低、效益較高，為具優勢的治療選項，相關分析結果如後表。

	azacitidine	decitabine
--	-------------	------------

^a 輸血 (RBC transfusions)、鐵螯合治療 (iron chelation treatment)。

LYs	1.512	1.292
QALYs	1.041	0.870
未依賴輸血期(月)	8.328	6.224
無 AML 病人(%)	50.9%	28.5%
成本(美元)	\$150,322	\$166, 212

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並未針對本次給付建議提出成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據 2018 年癌症登記報告[2]，MDS 新發病人數為 358 人，粗發生率為每 10 萬人 1.52 人，年齡標準化發生率^b為每 10 萬人 0.89 人。建議者本次申請之建議給付條件部分，設定為高危險性 MDS 病人使用，其中包含頑固性貧血併有過量芽細胞（refractory anemia with excess blasts, RAEB）、轉變中的頑固性貧血併有過量芽細胞（refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-T）及慢性骨髓單核細胞性白血病（chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL）。根據 1 篇國內單一醫院[37]、納入 68 名 MDS 病人之研究中，RAEB、RAEB-T 及 CMMoL 病人的占比合計約為 74%；而在另 1 篇納入 555 名 MDS 成人病人之國內研究中[38]，符合本次建議給付條件之病人占比合計約為 58%。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如後說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2021[16]編碼為 L01BC08，屬「L01B：Antimetabolites」的「L01BC：Pyrimidine analogues」，同屬此分類的藥品成分共有 11 項，而於我國取得上市核可、與本品核准適應症相同之成分僅有 azacitidine。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[39]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「骨髓化生不良症候群、骨髓增生不良症候群、骨髓增生異常症候群、骨髓分化不良症候群、

^b 使用 2000 年世界標準人口。

「MDS」為適應症關鍵字進行查詢。其中適應症包含「骨髓增生不良症候群」的藥品成分有 azacitidine、lenalidomide 等 2 種，包含「MDS」的藥品成分有 imatinib、lenalidomide、azacitidine、posaconazole 等 4 種，上述藥品僅 azacitidine 臨床地位與本品相近且已被納入健保給付用於高危險性 MDS 病人之治療。

綜上所述，本報告基於 ATC 分類、核可適應症及健保給付情形之選取原則，本報告認為 azacitidine 為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，本品將用於 MDS 高危險性病人的治療，預估本品納入健保給付後，2022 年至 2026 年本品使用人數約第 1 年 60 人至第 5 年 120 人，本品年度藥費約第 1 年 0.55 億元至第 5 年 1.04 億元，對健保的財務影響約第 1 年節省 0.76 億元至第 5 年節省 1.43 億元。建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床地位

建議者認為目前健保已給付 azacitidine 成分藥品 (Vidaza[®]及 Andason[®])，用於 MDS 高危險性病人的治療，故本品臨床地位為取代關係。

2. 目標族群推估

建議者根據 2014 年至 2018 年癌症登記年報[40]之 MDS 人數，以複合年成長率估算 2022 年至 2026 年新診斷之 MDS 病人數，約為第 1 年 410 人至第 5 年 460 人。

3. 原情境藥費

根據本品臨床試驗中 58 名國內病人之次族群分析結果，及 Vidaza[®]仿單建議用法用量^c，建議者預估每人每天使用 2 劑，並假設病人每年使用 12 個療程，合計取代藥品每年每人使用量為 168 劑。接續，建議者依據 Vidaza[®]健保給付價格 12,729 元及前述推估之每人年度使用量，預估原情境藥費約為第 1 年 8.70 億元至第 5 年 9.89 億元。

4. 新情境藥費

^c 第一個治療週期的建議起始劑量皆為 75 毫克/米²體表面積，連續 7 天每天一次以皮下注射或靜脈注射方式給藥，然後休息 21 天(28 天治療週期)。

建議者將新情境年度藥費分為使用本品治療及使用現有藥品治療進行推估，估計未來 5 年本品年度藥費約為第 1 年 0.55 億元至第 5 年 1.04 億元，新情境藥費約為第 1 年 7.95 億元至第 5 年 8.46 億元。

(1) 使用本品治療

建議者預估本品在納入健保給付後，市占率約為第 1 年 15%至第 5 年 25%，預估本品使用人數約第 1 年 60 人至第 5 年 120 人。在使用量估算部分，本品同樣以臨床試驗次族群病人之平均體表面積及本品仿單[14]建議用法用量，估計每人每天使用量為 1 劑，並假設病人每年使用 12 療程，估計每人每年用量為 60 劑。最後，建議者根據建議給付價格計算本品年度藥費，預估約為第 1 年 0.55 億元至第 5 年 1.04 億元。

(2) 使用現有藥品治療

建議者估計在新情境下，使用 azacitidine 治療相關估算邏輯與前段原情境年度藥費推估相同，估計未來 5 年使用現有治療之年度藥費約為第 1 年 7.40 億元至第 5 年 7.42 億元。

5. 財務影響

Vidaza[®]雖有皮下注射及靜脈注射 2 種給藥方式，但建議者認為由於需要連續 7 天給藥，推測臨床上可能優先採用靜脈注射方式，且 azacitidine 給藥天數較本品更長，推估其他醫療費用之財務影響應極小，可省略不計。故財務影響為新情境藥費扣除原情境藥費，估計約為第 1 年節省 0.76 億元至第 5 年節省 1.43 億元。

6. 敏感度分析

建議者參考 2016 年至 2019 年健保藥品使用量（約為 2.3 萬劑至 3.0 萬劑）[41]，認為與其所推估之原情境藥品使用量（約為 6.8 萬劑至 7.8 萬劑）差異甚大，經諮詢臨床醫師與醫院執業藥師，建議者推測在醫院端實際使用時可能考量藥品配製後應立即使用，為避免丟棄殘餘藥劑造成浪費，每人每天可能僅使用 1 劑 Vidaza[®]。

因此，建議者調整 Vidaza[®]每天使用量進行敏感度分析，若 Vidaza[®]每人每天使用量為 1 劑，推估原情境藥費約為第 1 年 4.35 億元至第 5 年 4.94 億元，新情境藥費約為第 1 年 4.25 億元至第 5 年 4.75 億元，對健保財務影響約為第 1 年節省 0.10 億元至第 5 年節省 0.20 億元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位

本報告認為由於本品建議給付條件與 Vidaza[®]之健保給付條件相同[15]，故建議者假設取代關係應為合理。

2. 目標族群推估

本報告檢視癌症登記報告[40]之「骨髓分化不良症候群」所涵蓋對象，包含 RAEB、RAEB-T 及 MDS 其他亞型病人，但並未包含 CMMoL 病人，查詢 ICD-O-3 代碼發現，癌症登記報告將 CMMoL 分類於「骨髓增生性腫瘤」；另外，建議者並未考量高風險 MDS 病人在所有 MDS 病人之占比，故本報告認為建議者僅以癌症登記報告 MDS 病人作為目標族群不適當。

本報告根據健保資料庫，分析 2015 年至 2019 年 azacitidine 用藥人數約為 430 人至 720 人。接續，以迴歸推估未來 5 年（2022 年至 2026 年）目標族群之用藥人數約為第 1 年 900 人至第 5 年 1,120 人。

3. 原情境藥費

建議者並未提供臨床試驗次族群分析之文獻，本報告以國內 2013 年至 2016 年之國民營養健康狀況變遷調查進行驗證，調查顯示 45 歲以上(MDS 好發族群) 國人加權平均體表面積為 1.66m²，故本報告認為建議者假設每人每天使用 2 劑應為合理。本報告根據健保資料庫，分析 azacitidine 每人每年使用量約為 46 劑，因此本報告認為建議者以 168 劑計算有高估 azacitidine 使用量之虞。

經健保用藥品項查詢[40]，azacitidine 成分有另一藥品 Andason[®]於 2016 年 11 月開始給付，健保給付價格為 12,146 元，本報告認為建議者將 azacitidine 成分之藥費皆以 Vidaza[®]藥費計算可能會高估取代藥品的藥費。本報告根據健保資料庫分析結果，2017 年至 2019 年 Andason[®]藥品使用人數占 azacitidine 藥品使用人數約為 2%至 4%，考量使用人數的成長後，本報告假設未來 5 年 Andason[®]使用人數占比約為第 1 年 6%至第 5 年 13%。本報告校正上述取代藥品的使用量及藥費後，預估原情境藥費為第 1 年 5.22 億元至第 5 年 6.46 億元。

4. 新情境藥費

本報告認為建議者市占率設定應屬合理，預估本品使用人數約第 1 年 140 人至第 5 年 280 人。在使用量部分，本報告認為依照 azacitidine 使用情形，建議者假設本品每人每年使用 60 劑可能會高估藥費；本報告依據 azacitidine 使用量回推每人使用療程數（暫依建議者假設每人每天使用 2 劑），估計每人每年約使用 3.3 個療程，並考量比較品與本品療效相近，以此推估本品每年使用量約為 16 劑。

接續，本報告依照建議者假設之市占率及本品建議價格，預估本品年度藥費約為第 1 年 0.33 億元至第 5 年 0.68 億元。

在新情境下使用 azacitidine 相關估算邏輯與前段原情境年度藥費推估相同，校正後新情境年度藥費約為第 1 年 4.77 億元至第 5 年 5.53 億元。

5. 財務影響

新情境藥費扣除原情境藥費後，財務影響約為第 1 年節省 0.45 億元至第 5 年節省 0.93 億元。

6. 敏感度分析

考量臨床上 azacitidine 每人每天使用量具有不確定性，本報告假設每人每天使用 1 劑 azacitidine 進行敏感度分析，並依據健保資料庫分析結果，以 azacitidine 使用量回推每人每年約使用 6.5 個療程，以此推估本品每人每年使用量約為 33 劑。敏感度分析結果顯示本品年度藥費約為第 1 年 0.66 億元至第 5 年 1.37 億元，對健保財務影響約為第 1 年節省 0.12 億元至第 5 年節省 0.25 億元。

七、經濟評估結論

(一) 國際主要醫療科技評估組織報告

截至 2021 年 8 月 10 日止，搜尋加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 等 HTA 組織，查無本品用於 MDS 病人之相關醫療科技評估報告。

(二) 財務影響分析

1. 依據建議者所提供之財務影響分析，若本品給付用於骨髓增生不良症候群高危險性病人的治療，預估未來 5 年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第 1 年 60 人至第 5 年 120 人，本品年度藥費約為第 1 年 0.55 億元至第 5 年 1.04 億元，對健保財務影響約為第 1 年節省 0.76 億元至第 5 年節省 1.43 億元。
2. 本報告以健保資料庫分析 azacitidine 使用人數及使用量，校正目標族群人數及調整每人每年藥品使用量後，預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 140 人至第 5 年 280 人，本品年度藥費約為第 1 年 0.33 億元至第 5 年 0.68 億元，對健保的財務影響約為第 1 年節省 0.45 億元至第 5 年節省 0.93 億元。
3. 本報告針對 azacitidine 每人每天使用量進行敏感度分析，若 azacitidine 每人每天僅使用 1 劑，預估未來 5 年財務影響約為第 1 年節省 0.12 億元至第 5 年

節省 0.25 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品經 2021 年 11 月份健保署藥品專家諮詢會議決議，建議納入健保給付；由於本案取代品之藥品價格調整，本報告依照 2022 年 1 月 1 日之健保給付價格重新推估之財務影響如下：

1. 本報告預估未來 5 年本品使用人數約為第 1 年 140 人至第 5 年 280 人，本品年度藥費約為第 1 年 0.33 億元至第 5 年 0.68 億元，對健保的財務影響約為第 1 年節省 0.42 億元至第 5 年節省 0.86 億元。
2. 針對 azacitidine 每人每日使用量進行敏感度分析，若 azacitidine 每人每天僅使用 1 劑，預估未來 5 年健保的財務影響約為第 1 年節省 0.09 億元至第 5 年節省 0.18 億元。

參考資料

1. 國民營養健康狀況變遷調查(102-105 年). 衛生福利部國民健康署.
https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/11145/File_12788.pdf. Published 2019. Accessed August 13, 2021.
2. 107 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/13498/File_15611.pdf. Published 2021. Accessed August 17, 2021.
3. Vardiman J. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond. *Leuk Res* 2012; 36(12): 1453-1458.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405.
5. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011; 96(10): 1433-1440.
6. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia* 2015; 29(7): 1502-1513.
7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6): 2079-2088.
8. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454-2465.
9. Greenberg P, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Published 2021. Accessed August 5, 2021.
10. Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol* 2021; 32(2): 142-156.
11. Killick SB, Wiseman DH, Quek L, et al. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of Adult Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 2021; 194(2): 282-293.

12. Hong M, He G. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *J Transl Int Med* 2017; 5(3): 139-143.
13. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood* 2016; 128(7): 902-910.
14. 達珂凍晶注射劑[仿單電子檔]。嬌生股份有限公司 (2019)。
<https://info.fda.gov.tw/mlms/ShowFile.aspx?LicId=52026354&Seq=009&Type=9>. Accessed August 17, 2021.
15. 藥品給付規定第九節抗腫瘤藥物。衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2021. Accessed August 17, 2021.
16. WHOCC. WHOCC - ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC17. Published 2021. Accessed August 17, 2021.
17. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢。衛生福利部食品藥物管理署。
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2021. Accessed August 17, 2021.
18. INQOVI® (cedazuridine and decitabine) tablets, for oral use[package insert on the Internet]. Taiho Oncology, Inc.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212576s0001bl.pdf. Published 2020. Accessed August 18, 2021.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH.ca. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,. <https://www.cadth.ca/>. Published 2021. Accessed August 5, 2021.
20. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Department of Health, Australian Government, Commonwealth of Australia.
<http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Published 2021. Accessed August 5, 2021.
21. Public Summary Document -decitabine 35 mg + cedazuridine 100 mg (Inqovi®)– March 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/decitabine-cedazuridine-psd-mar-2021.pdf>. Published 2021. Accessed August 10, 2021.
22. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106(8): 1794-1803.
23. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized

- phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1987-1996.
24. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10(3): 223-232.
 25. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20(10): 2429-2440.
 26. Wu D, Du X, Jin J, et al. Decitabine for Treatment of Myelodysplastic Syndromes in Chinese Patients: An Open-Label, Phase-3b Study. *Adv Ther* 2015; 32(11): 1140-1159.
 27. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Published 2021. Accessed August 5, 2021.
 28. SMC | Scottish Medicine Consortium. Scottish Medicine Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk>. Published 2018. Accessed August 13, 2021.
 29. Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Syst Rev* 2018; 7(1): 144.
 30. Becker H, Suci S, Ruter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol* 2015; 94(12): 2003-2013.
 31. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood* 2017; 130(13): 1514-1522.
 32. Lubbert M, Suci S, Hagemeyer A, et al. Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2016; 95(2): 191-199.
 33. Xie M, Jiang Q, Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(1): 22-28.

34. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3842-3848.
35. Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate-and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. *Clinical therapeutics* 2010; 32(14): 2444-2456.
36. Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach C, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. *Journal of medical economics* 2012; 15(1): 145-154.
37. Tien H-F, Wang C-H, Chuang S-M, et al. Cytogenetic studies, ras mutation, and clinical characteristics in primary myelodysplastic syndrome: a study on 68 Chinese patients in Taiwan. *Cancer genetics and cytogenetics* 1994; 74(1): 40-49.
38. Yang YT, Hou HA, Liu CY, et al. IPSS-R in 555 Taiwanese patients with primary MDS: Integration of monosomal karyotype can better risk-stratify the patients. *American journal of hematology* 2014; 89(9): E142-E149.
39. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2021. Accessed May 5, 2021.
40. 癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2021. Accessed August 17, 2021.
41. 藥品使用量分析. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979. Published 2021. Accessed August 17, 2021.

附錄

附錄一 相對療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2021 年 8 月 19 日)		
#1	"decitabine"[MeSH Terms] OR "decitabine"[TIAB]	4,423
#2	chronic myelomonocytic leukemia	3,056
#3	myelodysplastic syndrome	27,711
#4	#1 AND (#2 OR #3)	808
#5	#1 AND (#2 OR #3) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	45
	納入篇數	1
EMBASE (搜尋日期：2021 年 8 月 19 日)		
#1	'decitabine'/exp OR decitabine	13,794
#2	'myelodysplastic syndrome'/exp OR 'myelodysplastic syndrome'	53,705
#3	'chronic myelomonocytic leukemia'/exp OR 'chronic myelomonocytic leukemia'	6,103
#4	#1 AND (#2 OR #3)	3,387
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	56
	納入篇數	0
Cochrane Library (搜尋日期：2021 年 8 月 20 日)		
#1	MeSH descriptor: [Decitabine] explode all trees	148
#2	decitabine	494
#3	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	727
#4	myelodysplastic syndrome	1,858
#5	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelomonocytic, Chronic] explode all trees	63
#6	chronic myelomonocytic leukemia	276
#7	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #4 OR #5 OR #6)	232
	納入篇數	0

附錄二 Decitabine 用於骨髓化生不良症候群之隨機對照試驗(與本案評估主題不盡相符)

(一) 試驗資訊

試驗設計	總病人數	試驗組定義	試驗組隨機分派人數 (實際治療人數)	受試者條件摘要	
		對照組定義	對照組隨機分派人數 (實際治療人數)	納入	排除
Kantarjian et al. 2006 [23]；未說明試驗出資者。					
<ul style="list-style-type: none"> 第三期隨機對照試驗。 受試者依 IPSS 風險分級與 MDS 原因分層後接受 1:1 隨機分派。 	170 人	每 6 週為 1 個治療週期，起始時每 8 小時靜脈注射 decitabine 15 mg/m ² 超過 3 小時，連續 3 天；受試者在 6 個療程後至少須達到部分緩解，8 個療程至完全緩解。受試者同時接受支持性療法。	89 人 (86 人，3 人放棄治療)	<ul style="list-style-type: none"> 18 歲以上 符合 FAB 分類標準診斷為原發性或繼發性 MDS 且 IPSS 總分 0.5 分以上 (中等-1、中等-2、高風險) 	診斷為 AML(芽細胞比例 30%以上) 或有其他進行性惡性疾病。
		支持性療法：包含紅血球輸注、血小板輸注、促血球生成因子	81 人(未回報)		
Lubbert et al. 2011; study 06011 (NCT00043134) [24, 31, 33]；由 MGI Pharma and Johnson & Johnson 出資贊助。					
<ul style="list-style-type: none"> 隨機對照試驗 受試者依 IPSS 風險程度、IPSS 定義之細胞遺傳學結果、MDS 分類、受試機構層後，以 1:1 方式隨機分派 	233 人	每 6 週為 1 個治療週期，起始時每 8 小時靜脈注射 decitabine 15 mg/m ² 超過 4 小時 (分成兩次注射，每次 2 小時)，連續 3 天；受試者在 6 個療程後至少須達到部分緩解，8 個療程至完全緩解。受試者同時接受支持性療法。	119 人(114 人)	<ul style="list-style-type: none"> 60 歲以上 原發或治療引起之 MDS 或 CMML IPSS 風險分級為中等-1、中等-2 或高風險 骨髓芽細胞比例在 11% 至 30% 之間，或是 10% 以下合併差細胞遺傳結果 (poor cytogenetics) ECOG PS 0 至 2 分 	<ul style="list-style-type: none"> 曾接受 HMAs 由臨床醫師決定之因素：嚴重心臟疾病、共病狀態、細胞遺傳結果不佳、缺乏社會支持系統、缺乏 HLA 相符捐贈者
		支持性療法	114 人(114 人)		

試驗設計	總病人數	試驗組定義	試驗組隨機分派人數 (實際治療人數)	受試者條件摘要	
		對照組定義	對照組隨機分派人數 (實際治療人數)	納入	排除
Jabbour et al. 2017 (NCT01720225)[32]由 University of Texas MD Anderson Cancer Center Support Grant CA016672, the University of Texas MD Anderson MDS/AML Moon Shot, and the MDSClinical Research Consortium 出資贊助。					
<ul style="list-style-type: none"> 第二期反應率適應性隨對照試驗 (adaptive randomization design)。 以 1:1 方式隨機分派前 20 名受試者，其後依受試者接受第 2 療程後反應率調整隨機分派機率，增加反應率較高之組別機率。 	113 人	每 4 週為 1 個治療週期，起始時每天靜脈注射 decitabine 20 mg/m ² 1 小時，連續 3 天	73 人(70 人)	<ul style="list-style-type: none"> MDS 病人，IPSS 風險為低或中等-1；或為 CMML ECOG PS 0 至 2 分 膽紅素 < 2 mg/dL 血清肌酸酐 < 2 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> 哺乳或懷孕婦女 進行中且未控制之感染 未控制之間發性 (intercurrent) 疾病 曾使用過任何 HMAs
		每 4 週為 1 個治療週期，起始時每天皮下注射 azacitidine 75 mg/m ² 1 小時，連續 3 天	40 人(39 人)		
AML: acute myelogenous leukemia, 急性骨髓性白血病; CMML: chronic myelomonocytic leukemia, 慢性骨髓性單球形白血病; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數; FAB, French–American–British; HMAs, hypomethylating agents, 低度甲基化劑; IPSS, International Prognostic Scoring System; MDS: myelodysplastic syndromes, 骨髓增生不良症候群					

(二) 受試者基本特性

	Kantarjian et al. 2006 [23]		Lubbert et al. 2011 [24]	
	Decitabine (n = 89)	最佳支持性治療(n = 89)	Decitabine (n = 119)	最佳支持性治療(n = 114)
IPSS classification (%)				
Intermediate-1	28 (31)	24 (30)	8 (6.7)	8 (7)
Intermediate-2	38 (43)	36 (44)	64 (53.8)	63 (55.3)
High risk	23 (26)	21 (26)	46 (38.7)	42 (36.8)
Missing	--	--	1 (0.8)	1 (0.9)
FAB classification (%)				
RA	12 (13)	12 (15)	5 (4.2)	8 (7.0)
RARS	7 (8)	4 (5)	3 (2.5)	2 (1.8)
RAEB	47 (53)	43 (53)	61 (51.3)	64 (56.1)
RAEB-t	17 (19)	14 (17)	40 (33.6)	35 (30.7)
CMML	6 (7)	8 (10)	10 (8.4)	4 (3.5)
AML	--	--	1 (0.8)	1 (0.9)
Jabbour et al. 2017				
	Decitabine (n = 73)		Azacitidine (n = 40)	
WHO diagnosis (%)				
RCUD	10 (14)		5 (13)	
RCMD	29 (40)		11 (28)	
MDS with ringed sideroblasts	2 (3)		1 (3)	
MDS-EB	14 (19)		11 (28)	

5q-	0	2 (5)
MDS-U	6 (8)	0
MDS/MPN-U	2 (3)	4 (10)
CMML	10 (14)	6 (15)
IPSS risk group (%)		
Low	16 (22)	6 (15)
Intermediate-1	57 (78)	34 (85)
IPSS-R risk group (%)		
Very low	10 (14)	4 (10)
Low	25 (34)	16 (40)
Intermediate	21 (29)	13 (33)
High	16 (22)	7 (18)
Very high	1 (1)	0

CMML: chronic myelomonocytic leukemia; FAB: French-American-British; IPSS: International Prognostic Scoring System; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; MDS-EB: MDS with excess blasts; MDS-U: MDS, unclassified; MPN-U: myeloproliferative neoplasm, unclassified; RA: refractory anemia; RAEB: refractory anemia with excess blasts; RAEB-t: refractory anemia with excess blasts in transformation; RARS: refractory anemia with ring sideroblasts; RCMD: refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RCUD: refractory cytopenia with unilineage dysplasia; WHO: World Health Organization.

(三) 研究結果

第一作者(年代)	主要療效指標	次要療效指標摘錄	不良事件摘錄	
Kantarjian (2006) [23]	Overall response rate (ORR) and AML transformation or death [†] . (coprimary endpoints) • ORR: p<0.001 • Time to AML transformation or death: p=0.16	Decitabine • ORR: 15 人 (17%) • Time to AML or death: 12.1 個月	<ul style="list-style-type: none"> • CR: 8 人 (9%) • PR: 7 人 (8%) • Overall survival: 14.0 個月, p=0.636 • 接受紅血球生成素: 41% 	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 中性球低下: 77% • Grade 4 血小板低下: 63% • Grade 4 中性球低下發燒: 6% • Grade 4 白血球減少: 14%
		支持性治療 • ORR: 0 人 • Time to AML or death: 7.8 個月	<ul style="list-style-type: none"> • CR: 0 人 • PR: 0 人 • Overall survival: 14.9 個月 • 接受紅血球生成素: 20% 	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 中性球低下: 25% • Grade 4 血小板低下: 16% • Grade 4 中性球低下發燒: 6% • Grade 4 白血球減少: 2%
Lubbert (2011) study 06011 (NCT00043134) [24, 31, 33]	Overall survival: hazard ratio: 0.88 (95% CI 0.66 to 1.17), p=0.38	Decitabine (119 人): 10.1 個月 (1 年存活率為 46%, 2 年為 19%)	<ul style="list-style-type: none"> • AML-free survival[†]中位數: 8.8 個月, (HR: 0.85 [95% CI 0.64 to 1.12]) • PFS[‡]中位數: 6.6 個月 (HR: 0.68 [95%CI, 0.52 to 0.88]) • 最佳反應: 16 人達到 CR, 7 人達到 PR 	至少接受 1 劑 decitabine 之 114 人: <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 中性球低下發燒: 21.9% • Grade 4 中性球低下發燒: 3.5% • Grade 4 感染伴隨 Grade 3 or 4 中性球低下: 16.7%
		最佳支持治療(114 人): 8.5 個月 (1 年存活率為 37%, 2 年為 13%)	<ul style="list-style-type: none"> • AML-free survival[†]中位數: 6.1 個月 • PFS[‡]中位數: 3 個月 • 最佳反應: 2 人達到血液學結果改善 (hematologic improvement) 	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 中性球低下發燒: 5.3% • Grade 4 中性球低下發燒: 1.8% • Grade 4 感染伴隨 Grade 3 or 4 中性球低下: 6.1%

第一作者(年代)	主要療效指標		次要療效指標摘錄	不良事件摘錄
Jabbour (2017) (NCT01720225) [32]	Overall response rate: odds ratio: 0.407 (95% CI 0.181 to 0.915)	Decitabine: 49/70 人 (70%)	<ul style="list-style-type: none"> EFS*中位數：20 個月（1 年 EFS 為 74%），p = 0.10 OS 中位數：未達到（1 年 OS 為 87%），p = 0.97 	73 人中，所有等級不良事件 <ul style="list-style-type: none"> 噁心 11 人（15%） 疲憊 6 人（8%） 感染／中性球低下發燒 5 人（7%） 便秘 3 人（4%） 腹瀉 2 人（3%）
		Azacitidine: 19/39 人(49%)	<ul style="list-style-type: none"> EFS*中位數：13 個月（1 年 EFS 率為 55%） OS 中位數：未達到（1 年 OS 為 83%） 	40 人中，所有等級不良事件 <ul style="list-style-type: none"> 噁心 6 人（15%） 疲憊 4 人（10%） 感染／中性球低下發燒 2 人（5%） 便秘 6 人（15%） 腹瀉 3 人（8%）

縮寫：AML, acute myeloid leukemia (急性骨髓性白血病)；CI, confidence interval (信賴區間)；CR, complete response (完全反應)；EFS, event-free survival (無事件存活期)；HR, hazard ratio (風險比)；OS, overall survival (整體存活期)；PFS, progression-free survival (無惡化存活期)；PR, partial response (部分反應)。

‡ 由獨立中央審查者或各試驗中心研究者自行判讀是否轉為 AML，取兩者時間較早者做為事件時間點。

† 定義為自隨機分派後至轉變為 AML 或死亡先發生者。

‡ 定義為自隨機分派後至惡化、達到 CR 或 PR 後復發或死亡先發生者。

* 事件定義為自治療起始至判定缺乏反應、失去反應、轉換為 AML 或死亡先發生者。

附錄三 經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2021/8/10	1	"myelodysplastic syndrome"	11,630	0
		2	"Dacogen" or "decitabine"	4,434	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies"	91,656	
		4	#1 and #2 and #3	0	
Cochrane Library	2021/8/10	1	"myelodysplastic syndrome"	1,727	0
		2	"Dacogen" or "decitabine"	494	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies"	19,908	
		4	#1 and #2 and #3	0	
Embase	2021/8/10	1	"myelodysplastic syndrome"	47,131	2
		2	"Dacogen" or "decitabine"	13,695	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies"	245,188	
		4	#1 and #2 and #3	21	
CRD	2021/8/10	1	"myelodysplastic syndrome"	37	2
		2	"Dacogen" or "decitabine"	10	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies"	16,382	
		4	#1 and #2 and #3	2	